



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

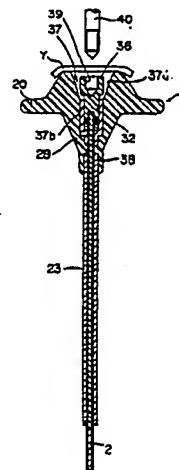
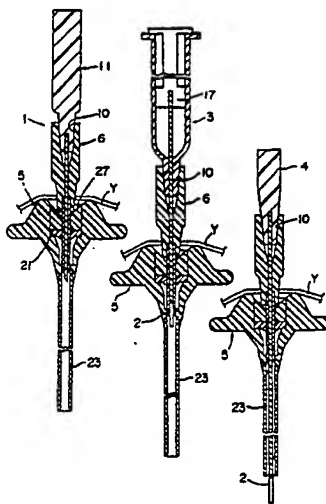
<p>(51) 国際特許分類 5</p> <p>A61M 37/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 92/20400</p> <p>(43) 国際公開日 1992年11月26日 (26. 11. 1992)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00658</p> <p>(22) 国際出願日 1992年5月22日 (22. 05. 92)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平3/120115 1991年5月24日 (24. 05. 91) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号 Osaka, (JP) 株式会社 高研 (KOKEN CO., LTD.) [JP/JP] 〒161 東京都新宿区下落合3丁目5-18 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 早川 徹 (HAYAKAWA, Toru) [JP/JP] 〒658 兵庫県神戸市東灘区御影山手1-2-10-107 Hyogo, (JP) 吉峰俊樹 (YOSHIMINE, Toshiki) [JP/JP] 〒659 兵庫県芦屋市竹園町3-7 Hyogo, (JP) 山本博武 (YAMAMOTO, Hiromu) [JP/JP] 〒997-13 山形県東田川郡三川町大字押切新田字五反1-10 Yamagata, (JP) 佐藤 幸 (SATO, Akira) [JP/JP] 〒997 山形県鶴岡市家中新町1-47 Yamagata, (JP)</p>	<p>入江恒正 (IRIE, Tsunemasa) [JP/JP] 〒665 兵庫県宝塚市武庫山2-6-12 Hyogo, (JP) 藤岡致治 (FUJIOKA, Keiji) [JP/JP] 〒661 兵庫県尼崎市塚口町1-27-5 Hyogo, (JP) 高田義博 (TAKADA, Yoshihiro) [JP/JP] 〒565 大阪府吹田市千里山西4-37-1-813 Osaka, (JP) 佐々木慶雄 (SASAKI, Yoshio) [JP/JP] 〒569 大阪府高槻市津之江町1-19-28 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 青山 稔, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見2丁目1番61号 ツイン21 MIDタワー内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), OA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : INSTRUMENT FOR APPLYING PHARMACEUTICAL TO INSIDE OF BRAIN

(54) 発明の名称 製剤脳内投与器具

## (57) Abstract

An instrument for applying a pharmaceutical to the inner part of brain, which is composed of pharmaceutical applying means (1) to hold pharmaceutical (2) therein and a plunger (4) detachably attached to said applying means so as to push pharmaceutical in said means toward one end of said means (1) wherein said applying means is fitted into a pharmaceutical introducing guide (5) buried in the patient's brain beforehand for introducing pharmaceutical into a guide hole (26) of said guide so that said pharmaceutical may be guided to the inner part of brain requiring treatment by the plunger (4) through a flexible guide tube (23) communicating with the guide hole of the introducing guide. Such an instrument may be composed of a tubular pharmaceutical indwelling member (30) to internally reserve pharmaceutical and a pharmaceutical indwelling member holder (32) to integrally hold said indwelling member together with a pushing rod (31) inserted thereinto. In this case, the applying instrument itself is inserted into the introducing guide (5) and indwelt therein.



(57) 要約

製剤（２）を保持する製剤投与手段（１）と、該製剤投与手段に  
着脱自在に装着されその内部の製剤を製剤投与手段（１）の一端側  
へ押し出すプランジャー（４）とで製剤脳内投与器具を構成し、そ  
の製剤投与手段を予め患者の頭部に埋設された製剤誘導ガイド（５）  
に嵌入してそのガイド穴（２６）に製剤を導入し、該製剤をプラン  
ジャー（４）で製剤誘導ガイドのガイド穴に連なる可撓性誘導管（２  
３）を介して投与部位に誘導させる。製剤脳内投与器具を、製剤を  
内包するチューブ状製剤留置部材（３０）と、該製剤留置部材をそ  
れに挿入された押棒（３１）と共に一体的に保持するホルダー（３２）  
とで構成しても良い。この場合、  
体が製剤誘導ガイド（５）に挿入して留置される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第１頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB バルバードス  
BE バルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ バニナン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CS ナエコスロバキア  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
ES スペイン

FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GN ギニア  
GB イギリス  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ  
MG マダガスカル  
ML マリ

MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SN セネガル  
SU ソヴィエト連邦  
TD チャード  
TG トーゴ  
UA ウクライナ  
US 米国

## 明細書

## 製剤脳内投与器具

技術分野

本発明は製剤脳内投与器具、具体的には、医学分野において脳内の薬物治療のため薬物を含有する製剤を脳内に直接投与する製剤脳内投与器具に関するものである。

背景技術

周知のように、生体機能は、生体内のある特定部分で生産され作用を発揮する生理活性物質により調整されている。脳内においても同様で、生体は必要な生理活性物質を生産し、脳の活動を制御している。これらの生理活性物質の一つとして神経成長因子と呼ばれる生理活性物質が知られている。これは神経細胞の生存維持、分化の作用を示す神経栄養因子の一つで、近年問題になっている老人性痴呆症、例えば、初老期痴呆の一つであるアルツハイマー病等の神経変性疾患の治療薬としての開発が期待されている蛋白である。

これらの生理活性物質を含む製剤を投与する手段としては、現在汎用されている経口投与や静脈内投与を採用することが考えられるが、経口投与では消化器内での分解や肝臓での初回通過効果等により殆ど薬理効果が発揮されず、また、静脈内投与では血液脳関門が大きな障害となり、薬物を脳内に移行させることが困難である。即ち、脳実質内の毛細血管は物質透過性の乏しい細胞によって内側を被われ、しかもこの内細胞がタイトジャンクションで固く結合した特殊な構造を有し、この脳血管における血液と脳との間にある血液脳関門が血液内の成分および血液に投与あるいは吸収された薬物の脳組織への無秩序な移行、分布を防いでいるため、多くの物質は通過することができない。従って、通常の静脈内投与や経口投与では、前記神経成長因子のような蛋白性の生理活性物質は脳へ移行しないという問題がある。

これらの問題を解決する手段としては、（１）生理活性物質を脊髄に投与する方法、および（２）開頭術あるいは穿頭術により生理

活性物質を直接脳内に投与する方法が考えられる。しかしながら、

(1)の方法は、蛋白・ペプチドのような高分子物質が血液脳関門

と同様に脳脊髄関門で阻止されるため適当ではない。また、(2)

の方法は、外科的手術が必要となり、操作が煩雑となるだけでなく、

経済性、患者の肉体的・心理的負担、感染症の危険が大きいという

問題がある。しかも、前記生理活性物質は、直接脳内に投与しても

半減期が短いため、その治療効果を高めるためには頻繁に投与する

必要があるという問題もある。

繰り返し投与が必要であるという問題は、特願平1-20848

4号明細書にて本発明者の一部が提案した徐放性製剤を採用し、生

理活性物質の作用持続時間を延長することによってある程度解決で

きるが、外科的手術をすることなく、製剤を如何にして脳内に投与

するかという問題は依然として残されている。

他方、薬物を脳内に最も確実に送り込む手段としては、カテーテ

ルを脳室内に留置するオンマヤ・リザーバー (Ommaya reservoir)

が知られている。このリザーバーは薬物を脳内に投与することはできるが、持続的に薬物を送り込むことができず、また、溶液状の薬物しか投与できないことなどの欠点があり、半減期が短く繰り返し投与を必要とする生理活性物質を含む製剤の投与には不適當である。

#### 発明の開示

従って、本発明は、操作が簡便で、製剤を脳内の所定部位に繰り返し投与できるようにすることを課題とするものである。

本発明によれば、前記課題は、製剤を保持する製剤投与手段と、該製剤投与手段に着脱自在に装着されその内部の製剤を製剤投与手段の一端側へ押し出すプランジャーとで構成され、予め患者の頭部に埋設された製剤誘導ガイドと組み合わせて使用される製剤脳内投与器具を提供することにより解決される。

本発明の好ましい態様においては、前記製剤誘導ガイドは製剤導入ガイド穴を有するガイド本体と、該ガイド本体の下端側に前記ガイド穴に連通して装着され、前記ガイド穴に導入された製剤を投

与部位に誘導する可撓性誘導管とで構成される。

前記ガイド本体はテーパー状導入部とそれに連なる円筒部からなるガイド穴を有し、そのガイド穴の円筒部に強制嵌めされガイド穴を閉塞する逆流防止用弾性部材と、テーパー状ガイド穴を有し、かつ、前記ガイド穴に嵌合され前記逆流防止用弾性部材を固定する円筒状押え部材とを備えたものが採用される。

本発明の他の好ましい態様においては、前記製剤投与手段が中空の針構造に形成される。この場合、製剤投与手段を中空の外針と、該外針に着脱自在に装着される内針とからなる二重針構造にしても良い。

また、本発明の他の好ましい態様においては、前記製剤投与手段に製剤を保持させるため、製剤を内包する製剤保持器本体とそれに着脱自在に装着されたブランジャーとからなる製剤保持器を製剤投与器具に包含させ、製剤保持器本体を製剤投与手段の外針に着脱自在に装着し、そのブランジャーで製剤保持器本体内部の製剤を外針

内に押し出すことが行われる。

更に、本発明によれば、前記課題は、製剤導入用ガイド穴に導入された製剤を脳内の目的部位に誘導する可撓性誘導管を有する製剤誘導ガイドと組み合わせて使用される製剤脳内投与器具であって、製剤を内包すると共に前記製剤誘導ガイドの可撓性誘導管内を進退可能なチューブ状製剤留置部材と、該製剤留置部材を保持し前記製剤誘導ガイドのガイド穴内に嵌入可能な製剤留置部材ホルダーとからなる製剤脳内投与器具を提供することにより解決される。

本発明の好ましい形態においては、前記製剤投与器具には前記製剤留置部材を前記製剤誘導ガイドに導入するための針部材が含まれる。この針部材は前記製剤留置部材ホルダーが通過しうる内径を有する円筒状部材のみで構成しても良いが、針部材を製剤留置部材ホルダーが通過しうる内径を有する外針と、製剤誘導ガイドのガイド穴に嵌合して位置決めを行う外針に着脱自在に嵌入可能な内針とで構成するのが好適である。



本発明に係る製剤脳内投与器具で投与するのに適した製剤としては、作用持続型の固形製剤あるいは半固形製剤などが挙げられる。

前記固形製剤は、その担体成分により、生体内分解性固形製剤と生体内非分解性固形製剤の2種類に分類できる。前記生体内分解性固形製剤には、コラーゲン、ゼラチン、アルブミン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸-グリコール酸コポリマー、キチン、キトサンを担体成分とする徐放性製剤が含まれ、また、前記生体内非分解性固形製剤には、シリコーン、ビニル系コポリマーなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。前記半固形製剤には、ゲル状の半固形製剤も含まれる。

脳内で崩壊・溶解あるいは分解し、後で取り出す必要のない製剤を使用する場合、予め製剤誘導ガイドをその先端部が投与部位に位置するように頭部に埋設しておき、投与時に製剤脳内投与器具の針状部材を製剤誘導ガイドに挿入したのち、針状部材に製剤を装填し、製剤脳内投与器具を操作することにより投与すれば良い。この場合、

製剤は針状部材から製剤誘導ガイドを経て脳内の投与部位に案内され確実に投与される。

また、脳内で崩壊・溶解あるいは分解せず、後で取り出す必要がある製剤を使用する場合、製剤を内包するチューブ状製剤留置部材と、該製剤留置部材内に挿入されその内部の製剤を一端側に固定する押棒と、前記製剤留置部材をそれに挿入された押棒と共に一体的に保持する製剤留置部材ホルダーとで製剤脳内投与器具を構成するのが望ましい。なお、前記製剤脳内投与器具を構成する押棒は省略しても良い。この製剤脳内投与器具を患者の頭部に埋設された製剤誘導ガイドに装填し、そのまま留置することにより、製剤留置部材の先端側の製剤が脳内の所定部位に投与される。所定時間若しくは所定期間経過後に、製剤脳内投与器具を製剤誘導ガイドから取り出し、新たな製剤脳内投与器具を製剤誘導ガイドに装填することにより反復投与を可能にしている。この時、チューブ状製剤留置部材内に半固形製剤を充填しておくことも可能であり、また、脳内の治療

に有効な薬物あるいは生理活性物質を産生、分泌する物質、例えば、ある種の細胞などをチューブ製剤留置部材内に注入しておけば半永久的に治療効果が得られる。

#### 図面の簡単な説明

第1図は本発明に係る一組の製剤脳内投与器具および製剤誘導ガイドを示す断面図である。

第2図は第1図の製剤誘導ガイドを頭部に埋設した状態を示す説明図である。

第3図は第1図の製剤脳内投与器具の使用状態を示す説明図である。

第4図は本発明の他の実施例を示す製剤脳内投与器具の断面図である。

第5図は第4図の製剤脳内投与器具の使用状態を示す説明図である。

第6図は本発明の更に他の実施例を示す製剤脳内投与器具の使用

状態を示す説明図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施例を示す添付の図面を参照して本発明を詳細に説明する。

第1図に示す本発明に係る製剤脳内投与器具は、脳内で崩壊・溶解あるいは分解し、再度取り出す必要のない製剤の投与に適したもので、製剤投与手段としての二重針1と、製剤2を内包する製剤保持器3と、二重針1に装填された製剤2を投与部位に押し出すプランジャー4とで構成され、製剤誘導ガイド5と組み合わせて使用される。

前記二重針1は外針6と内針11とからなり、外針6はステンレス鋼その他の材料で形成されたカニューレ7と、それを保持する円筒状保持部8とからなり、円筒状保持部8は生体適合性の良いプラスチック材料、例えば、シリコンで形成され、カニューレ7の管孔9と連なるテーパー状の嵌合穴10を備えている。内針11は外針

6の嵌合穴10に着脱自在に嵌入されるテーパ状の突起部12を有し、該突起部12には鋭利な先端を有する中実の挿入針13が装着され、この挿入針13はステンレス鋼その他の適当な材料で形成され、内針11を外針6に完全に挿入した際、カニューレ7の先端よりも突き出る長さにしてある。

製剤保持器3は、テーパ状の突起部14を有する円筒状本体15と、一端側に押出ロッド16を備えた矢羽根状のブランジャー17とからなり、突起部14を外針6の嵌合穴10に着脱自在に嵌入することにより、保持部材本体15に装填された製剤2を製剤誘導ガイド5に装填可能にしてある。

ブランジャー4は可撓性ロッド18とブランジャーハンドル19とからなり、使用時に、可撓性ロッド18を外針6に挿入し、前進させることにより製剤2を投与部位に押し進める。可撓性ロッド18の材質は問わないが、誘導管と同様に柔軟性を有している必要があり、その代表的な材料としては、例えば、塩化ビニル、ポリプロ

ビレン、ナイロン12、テフロンなどの高分子材料、及びSUS3

16などのステンレス鋼が挙げられる。

製剤誘導ガイド5は、シリコン製ガイド本体20と、逆流防止用弾性部材21と、円筒状押え部材22と、可撓性誘導管23とで構成され、ガイド本体20はシリコンその他の生体適合性の良い材料で形成され、テーパ状ガイド穴20aとそれに連なる円筒状ガイド穴20bとを有し、その円筒状ガイド穴にはガイド部材24が埋設されている。ガイド部材24は、シリコンその他の生体適合性の良いプラスチック材料若しくはステンレス鋼で形成され、ガイド本体20のテーパ状ガイド穴20aに連なる円筒状凹所25とそれに連なるロート状のガイド穴26を形成し、その円筒状凹所25にはその直径より若干大径の逆流防止用弾性部材21が強制嵌合されると共に、円筒状押え部材22により押圧固定され、円筒状凹所25の底部に開口するガイド穴26を閉塞している。この逆流防止用弾性部材21は弾性材料、例えば、シリコンゴムで形成されている。

また、押え部材 22 は朝顔状のガイド穴 27 を有し、二重針のカニユーレ 7 をガイド穴 26 と一列に配列するようにしてある。ガイド本体 20 の下端側に突出したテーパー状突起部 28 には、ガイド部材 24 のロート状ガイド穴 26 と同軸に可撓性誘導管 23 が装着され、ロート状ガイド穴 26 と連通している。可撓性誘導管 23 は、シリコン等の生体適合性の良いプラスチック材料で構成される。

前記構成の製剤脳内投与器具の使用に先立って、第 2 図に示すように、前記製剤誘導ガイド 5 が外科的手術により患者の頭部 X に固定される。この時、製剤誘導ガイド 5 の誘導管 23 の先端は製剤 2 を投与すべき部位、即ち、適用部位に固定されるが、ガイド本体 20 は頭蓋骨 X 上、かつ、頭皮 Y 下に固定され、外観上はわずかにふくらみを感じられる程度となる。なお、誘導管 23 の外面に造影剤でドットラインなどを記しておく、と、製剤誘導ガイド設置時又は設置後に X 線撮影によって固定部位が適切であったかを確認できる。

前記製剤脳内投与器具を使用するに際しては、第 3 図に示すよう

に、まず、二重針 1 を頭皮上から誘導ガイド 5 に射すと、製剤誘導ガイド 5 のガイド穴 27 の作用により二重針 1 の先端が逆流防止用弾性部材 21 の方へ案内され、さらに二重針 1 を押し込んで弾性部材 21 に突き通す（第 3 図（a）参照）。次いで、二重針 1 の内針 11 を外針 6 から引き抜き、その嵌合穴 10 に第 1 図（b）の状態の製剤保持器 3 を嵌入させる。

次いで、製剤保持器 3 のプランジャー 17 を押し進め、外針 6 に製剤を装填する（第 3 図（b）参照）。次に、製剤保持器 3 を外針 6 から取り外し、プランジャー 4 を外針 6 の嵌合穴 10 に挿入し徐々に押し進めると、製剤 2 は製剤誘導ガイド 5 の誘導管 23 内を移動して投与部位に誘導され、プランジャー 4 を最後まで押し込むと、製剤 2 が脳内の目的部位に投与される（第 3 図（c）参照）。

最後に、プランジャー 4 を外針 6 から抜いた後、若しくはプランジャー 4 と共に外針 6 を製剤誘導ガイド 5 から引き抜く。外針 6 を製剤誘導ガイド 5 の弾性部材 21 から引き抜くと同時に、外針 6 が



貫通していた弾性部材 21 の穴は、その弾性によって押し潰されて閉塞され、脳髄液等の逆流が阻止される。

所定期間経過後、新たな製剤を投与する場合、頭部に埋設されている製剤誘導ガイド 5 を覆っている部位の頭皮をメス等で切り、新たな製剤脳内投与器具の二重針 1 をその製剤誘導ガイド 5 に突き刺し、前述したように操作すれば良い。

従って、本発明に係る製剤脳内投与器具を使用することにより、一旦製剤誘導ガイドを頭部に留置すれば、外科的処置を施すことなく簡便な操作で脳内の所定位置に繰り返し投与することができる。また、製剤として長時間薬効を持続する製剤、例えば、徐放性製剤を投与することによって頻回な投与は不要となる。更に、治療にかかる時間、手間、感染の危険性などを低減でき、患者の肉体的、精神的および金銭的負担を軽減できる。

なお、前記実施例では、製剤保持部材 3 を用いて製剤 2 を製剤誘導ガイド 5 に留置させるようにしているが、製剤保持部材 3 は必ず

しも必要ではなく、無菌包装された製剤 2 をピンセットその他の適当な手段で外針 6 の嵌合穴 10 に装填し、これをプランジャー 4 で押し込むようにしても良い。

また、製剤として半固形製剤を用いる場合は、製剤誘導ガイド内を通せるような外径を持つチューブを使用して投与すれば良い。また、脳内で速やかに溶解するカプセルあるいはフィルムで覆えば、そこに液状製剤を封入して投与することもできる。

第 4 図も本発明の実施例を示し、製剤が脳内で崩壊・溶解あるいは分解せず又はそれらが完全でないため、繰り返し投与する場合に、残存する製剤を取り出して新たな製剤を投与することができるようにしたものである。この製剤脳内投与器具は、製剤 2 を内包する製剤留置部材 30 と、該製剤留置部材 30 内着脱自在に挿入された押棒 31 と、それらを一体的に保持固定するホルダー 32 とから構成されている。

製剤留置部材 30 は生体適合性に優れた材料からなる限外濾過チュ

ーブ、例えば、ポリエーテルサルホンからなる中空糸膜で形成され、先端部は封止されている。前記製剤留置部材は、6フッ化エチレン、パーフロロエチレン、4フッ化エチレン等からなるチューブに製剤よりも小さな穴をあけたものでも良い。この製剤留置部材30は、任意の寸法に形成できるが、通常、内径0.5～1.0mm、外径0.8～1.5mmの大きさに設定される。なお、製剤留置部材30は製剤を任意の部位に投与できるようにするため、長めに形成しておき、必要に応じて、例えば、第4図(a)に示すように、破線の位置で押棒31と共に鋏等で切断して長さを調整できるようにしておくのが好ましい。

押棒31は、可撓性材料、例えば、ナイロン、シリコン、テフロン、ポリアセタール、4フッ化エチレンなどにより、製剤留置部材30の内径と同じ若しくはそれより若干小径に形成され、製剤留置部材30に装填されたペレット状製剤2を製剤留置部材30の先端部に維持させるようにしてある。この押棒は製剤留置部材と共に、

可撓性誘導管 23 を変位させることなく、その内部をその全長に沿って進退させる関係上、可撓性誘導管よりも柔軟な可撓性材料で形成される。

ホルダー 32 は円筒状のホルダー本体 33 と、シリコンゴム等の弾性材料からなる保持リング 34 と、シリコン樹脂等の比較的硬質の材料からなる押えリング 35 と、円筒状の固定部材 36 とからなり、予め製剤 2 および押棒 30 をセットされた製剤留置部材 30 を保持リング 34 および押えリング 35 に挿入した後、その先端側からホルダー本体 33 に挿入し、該ホルダー本体 33 の後部側に設けたネジ穴に固定部材 36 を螺合させて保持リング 34 を押圧することにより保持リング 34 を圧縮変形させ、製剤留置部材 30 を固定するようにしてある（第 4 図（b）参照）。

前記構成の製剤脳内投与器具は、第 1 図の実施例と同様、予め頭部に埋設された製剤誘導ガイド 5 と組み合わせて使用されるが、この場合の製剤誘導ガイドは、第 5 図に示すように、シリコン製ガイ

ド本体 20 と可撓性誘導管 23 とで構成され、ガイド本体 20 はテーパー部 37 a とそれに連なる円筒部 37 b とからなるガイド穴 37 を有し、そのガイド穴 37 の円筒部 37 b は、ガイド本体 20 の下端側に一体的に形成されたテーパー状突起部 28 を縦貫する誘導管取付穴 38 と連通し、該誘導管取付穴 38 には可撓性誘導管 23 が前記ガイド穴 37 と同軸に装着されている。

使用に際しては、予め製剤 2 および押棒 31 がセットされた製剤留置部材 30 を適用部位までの長さに合わせてカットする。なお、この長さは、予め外科的手術で患者の頭部に固定された製剤誘導ガイド 5 を x 線撮影することにより決定される。次に、製剤留置部材 30 をホルダー 32 に固定して製剤投与器具を構成し、その製剤留置部材 30 をメスでカットした頭皮 Y を介して製剤誘導ガイド 5 のガイド穴 37 に挿入し、そのホルダー 32 が製剤誘導ガイド 5 のガイド穴 37 に収納されるまで押し込むと、製剤留置部材 30 内の製剤 2 は脳内の所定位置に配置され、製剤誘導ガイド 5 のガイド穴は

ホルダー 32 で閉塞され脳髄液の逆流が阻止される。なお、確実にシールするため、ホルダー本体 33 と固定部材 36 との間にシールリングを装着し、該シールリングでホルダー 32 とガイド穴 36 との間をシールするようにしても良い。

このようにして配置された製剤投与器具をそのままの状態で頭部に留置すると、製剤留置部材内の製剤 2 は製剤留置部材 30 を構成する限外濾過チューブに浸透してくる液に徐々に溶解し、浸透圧により脳内の適用部位に投与される。所定時間留置した後、製剤留置部材 30 が通る程度に頭皮 Y をメス等でカットし、ホルダー 32 の固定部材 36 の頭部に形成したネジ穴 39 に螺合するネジを下端側に有する引抜金具 40 を挿入し、引抜金具をホルダー 32 の頭部のネジ穴 39 に螺合させて製剤誘導ガイド 5 から製剤留置部材 30 を引き抜き、投与を終了する。必要ならば、新しい製剤を保持した製剤留置部材 30 を装着したホルダー 32 を製剤誘導ガイド 5 に挿入すれば良い。

この実施例の投与器具では、製剤を確実に目的の部位に投与でき、薬物放出が完了した時又は薬物の投与を中止したい時には製剤留置部材を抜き取ることによって残渣又は製剤を回収できる。

第6図は本発明に係る製剤脳内投与器具の他の実施例を示し、第4図の実施例と同様に、製剤が脳内で崩壊・溶解あるいは分解せず又はそれらが完全でないため、繰り返し投与する場合に、残存する製剤を取り出して新たな製剤を投与することができるようにしたものである。この製剤脳内投与器具は、第4図に示す投与器具に更に二重針41を加えたもので、この二重針41は、円筒状外筒42と該外筒42に着脱自在に挿入された内針43とからなり、内針43はその先端部43aがテーパ状に形成され、製剤誘導ガイド5のガイド穴37に挿脱可能にしてある。

使用に際しては、予め製剤2および押棒31がセットされた製剤留置部材30を適用部位までの長さに合わせてカットした後、ホルダー32に固定して製剤留置具セットを構成する。次いで、予め埋

設された製剤誘導ガイド5の位置に合わせて頭皮Yをメスでカットし、二重針41を頭皮上から製剤誘導ガイド5のガイド穴37に挿入する。第6図に破線で示すように、外筒42のフランジ部42aを頭皮に当接するまで押し進めて二重針41の位置決めをした後、内針43を外筒42から引き抜き、外筒42を介して製剤留置部材30を製剤誘導ガイド5に挿入し、そのホルダー32が製剤誘導ガイド5のガイド穴37に収納されるまで挿入することにより製剤2が脳内の所定位置に固定される。その後、外筒42を外して頭皮を針で縫うことにより投与作業が終了する。

所定時間若しくは所定期間留置した後、製剤留置部材30を取り出す場合、製剤留置部材ホルダー32が通る程度に頭皮をメス等でカットし、二重針41をその外筒42のフランジ部42aが頭皮に当接するまで挿入し、外筒42から内針43を抜いた後、外筒42を介して引抜金具40を製剤誘導ガイド内の製剤留置部材ホルダー32に螺合させて引き抜けが良い。必要ならば、新しい製剤を保持



した製剤留置部材セットを製剤誘導ガイドに挿入すれば良い。

この実施例の場合も、予め頭部に埋設された製剤誘導ガイドと組み合わせて使用することにより、外科的処置を施すことなく製剤を確実に目的の部位に投与でき、また、薬物放出が完了した時あるいは薬物の投与を中止したい時には製剤留置部材を抜き取ることで残渣又は製剤を回収することができる。

## 請 求 の 範 囲

1. 患者の頭部に埋設される製剤誘導ガイドと組み合わせて使用される製剤脳内投与器具であって、製剤を保持する製剤投与手段と、該製剤投与手段に着脱自在に装着されその内部の製剤を前記製剤誘導ガイドを介して投与部位に押出し可能なプランジャーとからなる製剤脳内投与器具。
2. 前記製剤投与手段が中空の針構造を有する請求項1に記載の製剤脳内投与器具。
3. 前記製剤投与手段が中空の外針と、該外針に着脱自在に装着される内針とからなる請求項2に記載の製剤脳内投与器具。
4. 製剤を内包し前記製剤投与手段の外針に着脱自在に装着される製剤保持器本体と、該製剤保持器本体に着脱自在に装着されその内部の製剤を外針内に押し出すプランジャーとからなる製剤保持器を含むことを特徴とする請求項3に記載の製剤脳内投与器具。
5. 前記製剤誘導ガイドが製剤導入用ガイド穴を有するガイド本

体と、該ガイド本体に接続され前記ガイド穴に導入された製剤を脳内の目的部位に誘導する可撓性誘導管とを有する請求項 1 に記載の製剤脳内投与器具。

6. 製剤導入用ガイド穴と、該ガイド穴に導入された製剤を脳内の目的部位に誘導する可撓性誘導管を有する製剤誘導ガイドと組み合わせて使用される製剤脳内投与器具であって、製剤を内包すると共に前記製剤誘導ガイドの可撓性誘導管内を進退可能なチューブ状製剤留置部材と、該製剤留置部材を保持し前記製剤誘導ガイドのガイド穴内に嵌入可能な製剤留置部材ホルダーとからなることを特徴とする製剤脳内投与器具。

7. 前記製剤留置部材を製剤誘導ガイドに導入するための針部材を有することを特徴とする請求項 6 に記載の製剤脳内投与器具。

8. 前記針部材が外筒と内針とからなる二重針の形態を有し、外筒が製剤留置部材ホルダーが通過しうる内径を有することを特徴とする請求項 7 に記載の製剤脳内投与器具。

9. 前記製剤留置部材がその内部の製剤に含有される薬物の拡散放出を妨げない構造を有することを特徴とする請求項6、7又は8に記載の製剤脳内投与器具。

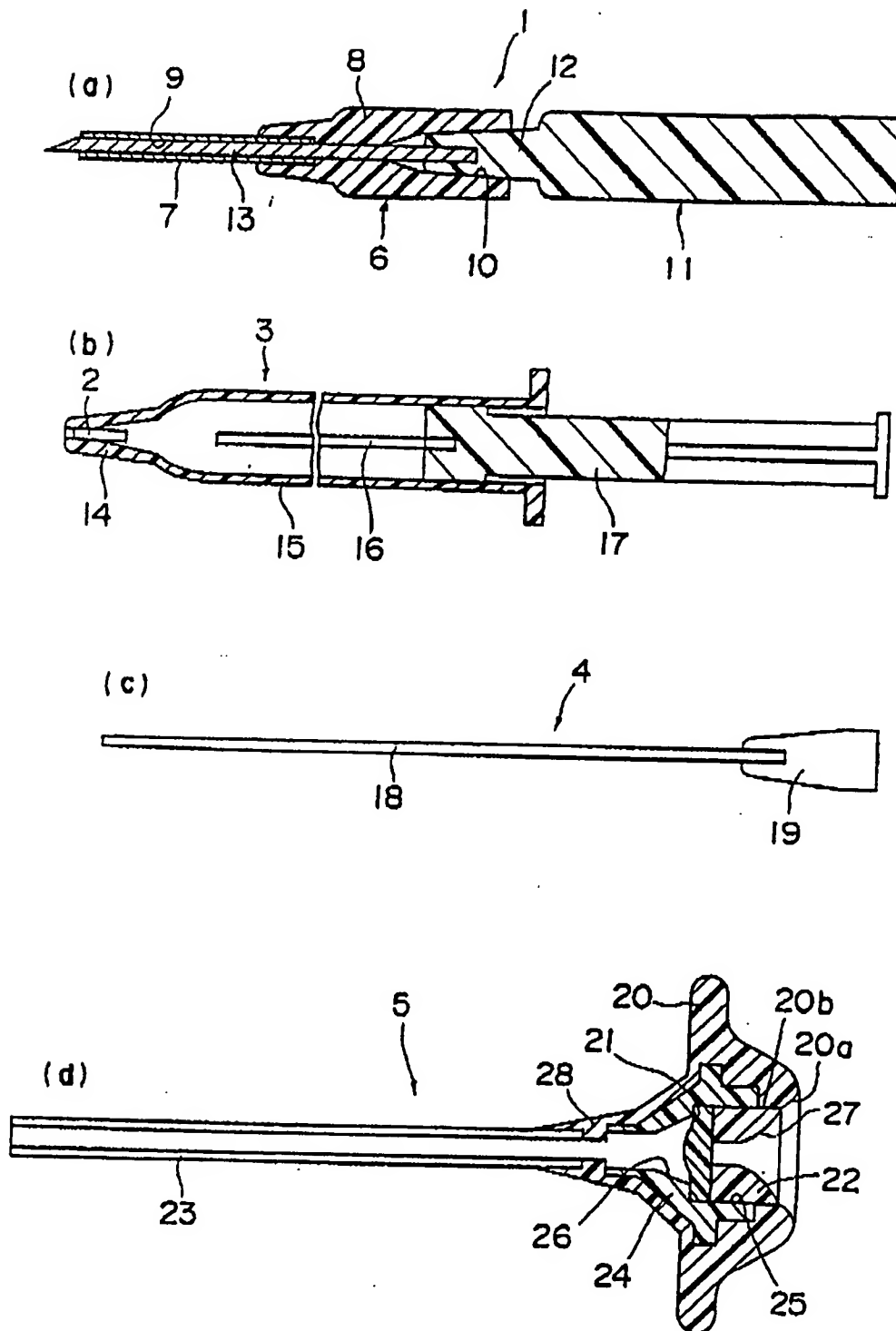
10. 製剤留置部材が限外濾過膜からなることを特徴とする請求項8に記載の製剤脳内投与器具。

11. 製剤導入用ガイド穴を有するガイド本体と、該ガイド本体の下端側に前記ガイド穴に連通して装着され該ガイド穴に導入された製剤を投与部位に誘導する可撓性誘導管とからなる製剤脳内投与器具用製剤誘導ガイド。

12. 前記ガイド本体がテーパー状ガイド穴と、該ガイド穴に強制嵌めされ該ガイド穴を閉塞する逆流防止用弾性部材を有し、かつ、前記ガイド穴に嵌合され前記逆流防止用弾性部材を固定する円筒状押え部材とを備えてなる請求項11に記載の製剤誘導ガイド。

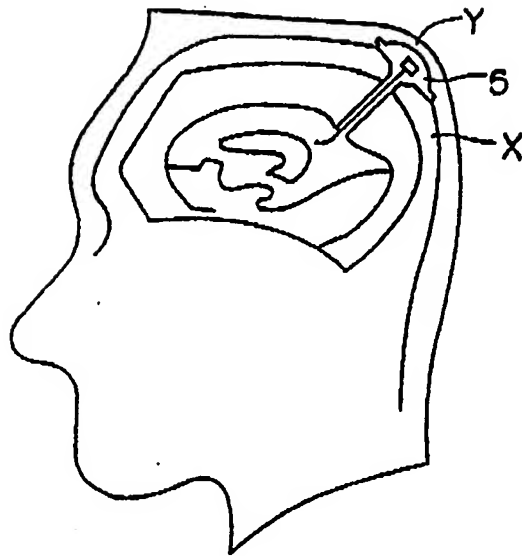
1/5

第 1 図

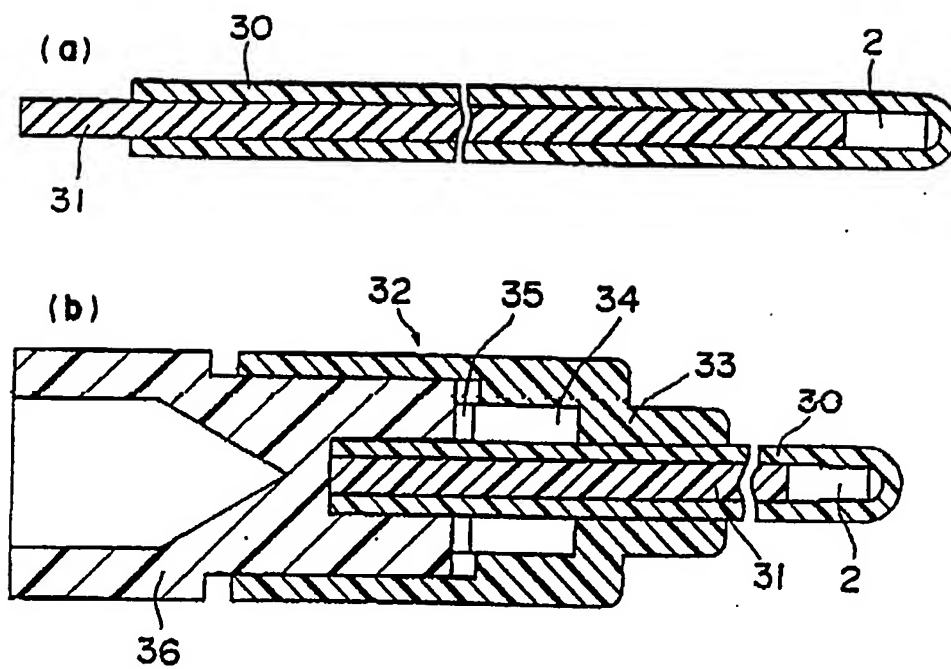


2/5

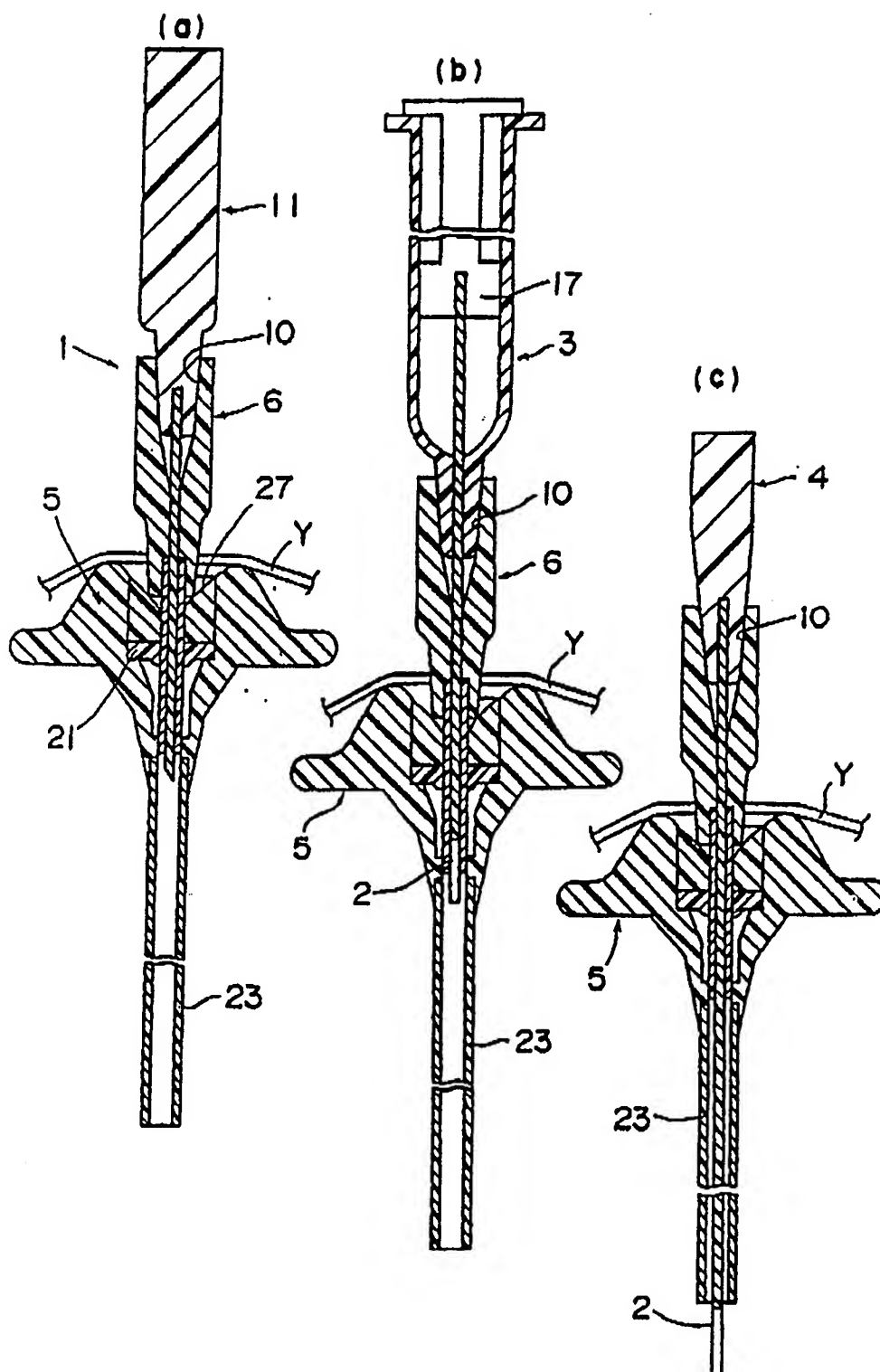
第 2 図



第 4 図



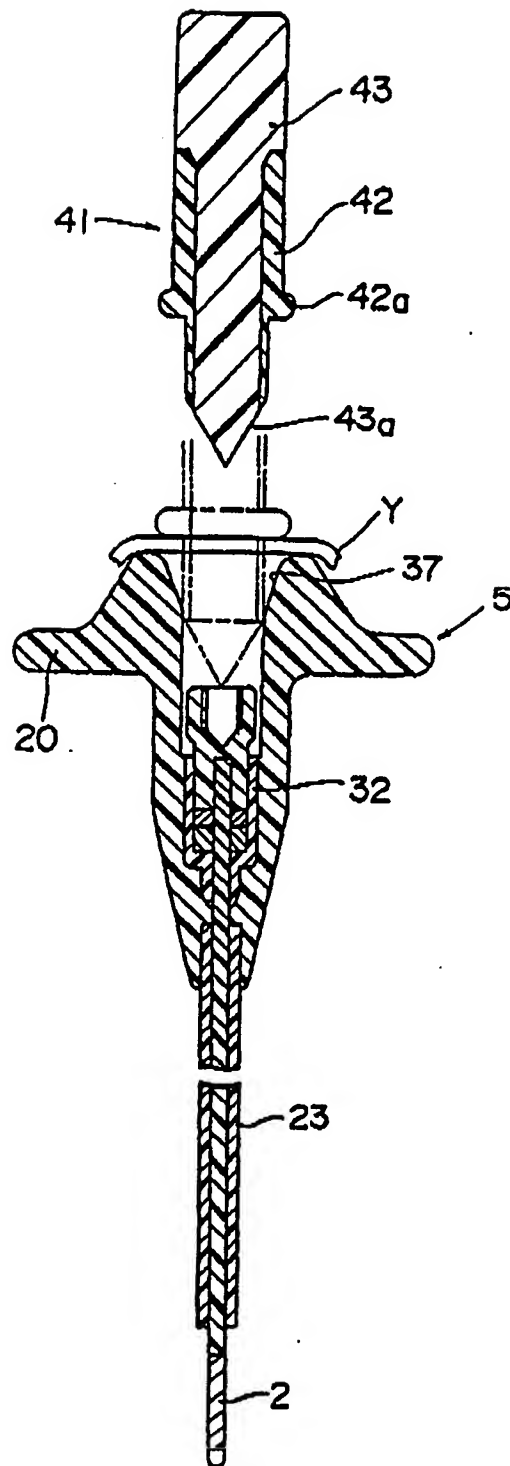
第 3 図







第 6 図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00658

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup> According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">Int. Cl<sup>5</sup>    A61M37/00</div>											
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: center; font-size: 0.8em;">Minimum Documentation Searched <sup>7</sup></div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 30%; text-align: left; font-size: 0.8em;">Classification System</th> <th style="text-align: left; font-size: 0.8em;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle; font-size: 1.2em;">IPC</td> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.1em;">A61M37/00, A61M1/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: 0.8em; margin-top: 5px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%;">Jitsuyo Shinan Koho</div> <div style="width: 45%; text-align: right;">1926 - 1992</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;">Kokai Jitsuyo Shinan Koho</div> <div style="width: 45%; text-align: right;">1971 - 1992</div> </div>			Classification System	Classification Symbols	IPC	A61M37/00, A61M1/00					
Classification System	Classification Symbols										
IPC	A61M37/00, A61M1/00										
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; font-size: 0.8em;">Category <sup>10</sup></th> <th style="font-size: 0.8em;">Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup></th> <th style="width: 10%; font-size: 0.8em;">Relevant to Claim No. <sup>13</sup></th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">Y</td> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.1em;">JP, A, 64-68278 (Hoechst AG.), March 14, 1989 (14. 03. 89), Claim, Fig. 4 (Family: none)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">A</td> <td style="font-family: monospace; font-size: 1.1em;">JP, A, 63-35261 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), February 15, 1988 (15. 02. 88), Claim, Fig. 1 &amp; EP, A3, 255123</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">1</td> </tr> </table>			Category <sup>10</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>	Y	JP, A, 64-68278 (Hoechst AG.), March 14, 1989 (14. 03. 89), Claim, Fig. 4 (Family: none)	1	A	JP, A, 63-35261 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), February 15, 1988 (15. 02. 88), Claim, Fig. 1 & EP, A3, 255123	1
Category <sup>10</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>									
Y	JP, A, 64-68278 (Hoechst AG.), March 14, 1989 (14. 03. 89), Claim, Fig. 4 (Family: none)	1									
A	JP, A, 63-35261 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), February 15, 1988 (15. 02. 88), Claim, Fig. 1 & EP, A3, 255123	1									
<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: 0.8em;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>											
<b>IV. CERTIFICATION</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Date of the Actual Completion of the International Search  <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.1em;">August 7, 1992 (07. 08. 92)</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Date of Mailing of this International Search Report  <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.1em;">August 25, 1992 (25. 08. 92)</div> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           International Searching Authority  <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.1em;">Japanese Patent Office</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Signature of Authorized Officer         </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.1em;">August 7, 1992 (07. 08. 92)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.1em;">August 25, 1992 (25. 08. 92)</div>	International Searching Authority <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.1em;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer					
Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.1em;">August 7, 1992 (07. 08. 92)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.1em;">August 25, 1992 (25. 08. 92)</div>										
International Searching Authority <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.1em;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer										

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 92/00658

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)      Int. Cl. A 61 M 37 / 00		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	A 61 M 37 / 00,    A 61 M 1 / 00	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
日本国実用新案公報                      1926-1992年 日本国公開実用新案公報                1971-1992年		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名    及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y	JP, A. 64-68278 (ヘキスト・アクチェンゲゼル シャフト), 14. 3月. 1989 (14. 03. 89), 特許請求の範囲, Fig. 4 (ファミリーなし)	1
A	JP, A. 63-35261 (住友製薬株式会社), 15. 2月. 1988 (15. 02. 88), 特許請求の範囲, 第1図 & EP, A3, 255123	1
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の 日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解 のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新 規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進 歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	07. 08. 92	国際調査報告の発送日 25.08.92
国際調査機関	日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官      津 野      孝 